

## 국소 진행된 두경부암의 병합요법 : 치료 방법에 따른 비교

경북대학교 의과대학 치료방사선학교실  
대구가톨릭대학교 의과대학 치료방사선학교실\*  
박인규 · 이호준 · 윤상모\* · 김재철

= Abstract =

### Combined Modality Treatment in Head and Neck Cancer

In Kyu Park, M.D., Ho Jun Lee, M.D.,  
Sang Mo Yun, M.D.,\* Jae Chul Kim, M.D.

*Department of Radiation Oncology, School of medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea  
Department of Radiation Oncology,\* School of medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea*

**Objectives** : We performed this study to compare the short term results of induction chemotherapy and radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer.

**Materials and Methods** : From Oct. 1985 to May 1998, 121 patients with locally advanced head and neck cancer were treated with induction chemotherapy and radiotherapy (induction group) or concurrent chemoradiotherapy (concurrent group), and a retrospective analysis was done. Induction chemotherapy was done for 97 patients, and concurrent chemotherapy for 24 patients. Age, sex, performance status, and pathologic types were evenly distributed between two groups. Primary site showed nasopharynx (72.2%), oropharynx (27.8%) in induction group, and nasopharynx (50%), oropharynx (50%) in concurrent group. Chemotherapy regimen was CF (cisplatin and 5-fluorouracil) for 67 patients and CVB (cisplatin, vincristine, bleomycin) for 30 patients in induction group, and CF for all of 24 patients in concurrent group. Proportion of patients treated with more than 2 cycles of planned chemotherapy was 94.8% in induction group and 87.5% in concurrent group. Conventionally fractionated radiotherapy with daily fraction size of 1.8–2.0Gy and 5 fractions/week was done. Total dose was 61–95Gy (median 73.4Gy) for induction group, and 69.4–75.4Gy (median 69.4Gy) for concurrent group. Follow-up time was 4–161 months (median 38 months) for induction group, 7–35 months (median 21.5 months) for concurrent group, respectively.

**Results** : According to treatment modality, overall 2-year survival rates were 68.0% for induction group, 74.3% for concurrent group ( $p>0.05$ ). two-year disease-free survival rates were 51% and 74% ( $p=0.05$ ). Complete response rates were 67.4% for induction group and 83.3% for concurrent group ( $p=0.09$ ). The incidence of grade 3–4 hematologic toxicity (2.1% vs. 25%,  $p=0.001$ ) and grade 3–4 mucositis (9.3% vs. 37.5%,  $p=0.002$ ) during radiotherapy was higher in concurrent group.

**Conclusion** : Concurrent chemoradiotherapy showed a trend of improvement in short-term survival and treatment response when compared with induction chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. A more controlled randomized trial is needed.

**KEY WORDS** : Locally advanced head and neck cancer · Induction chemotherapy · Concurrent chemotherapy · Radiotherapy.

## 서 론

두경부의 편평 상피세포암은 매년 진단되는 암의 5%를 차지하고 있으며, 이들 중 3분의 2가 국소 진행된 경우이며 완치목적의 방사선 조사량에도 불구하고 실패의 주원인은 원발병소와 주변부위의 재발이다<sup>1-5)</sup>. 국소 진행된 두경부암 환자에 있어서 완치 목적의 수술이나 방사선치료를 하기 전에 보조적 화학요법으로 국소 재발율을 감소시켜서 생존율의 향상을 도모하기 위한 방법이 유도 화학요법이다.

두경부암에 대한 유도 화학요법은 1980년대 초 Kish 등<sup>6)</sup>에 의하여 CF(cisplatin and 5-FU) regimen을 사용하면서 반응율이 획기적으로 향상되었으며, 그 후 여러 저자들에게 의해 두경부암에 대한 유도 화학요법의 전체 반응율은 59~95%에 달하고, 완전 관해율이 24~65%에 이른다고 발표되었다<sup>7)</sup>. 그러나 국소 진행된 두경부암 환자에 대해 방사선치료에 유도 화학요법을 추가함으로써 인한 생존율의 향상은 대부분의 무작위 연구에서 볼 수가 없었다<sup>7)</sup>. 두경부암에 대한 유도 화학요법이 생존율 향상에 기여를 하지 못한 원인으로 생각할 수 있는 것 중의 하나는 유도 화학요법 후 남아있는 종양세포들의 가속재증식(accelerated repopulation)으로 생각할 수 있다. 두경부암에서 방사선치료 기간이 연장되었을 때, 국소 제어율이 감소된다는 보고가 있는데, 초반의 방사선치료에 살아 남은 종양세포들이 후반기에 줄어든 부분을 보상하기 위해 세포분열 속도가 급격히 빨라지는 가속재증식 때문이라고 설명하고 있다<sup>8-10)</sup>. 이러한 이유로 최근에는 방사선치료와 동시에 화학요법을 시도하는 연구가 여러 곳에서 진행되고 있다.

본원에서도, 두경부 종양 환자 전체를 분석한 결과<sup>11)</sup>, 유도 화학요법이 생존율 향상에 도움이 되지 않는다는 판단 아래 1996년 이후부터는 동시 화학요법을 시행하고 있다. 국소 진행된 두경부암 환자에 대해서 유도 화학요법 후 완치목적의 방사선치료를 받은 환자군과 동시 방사선-화학요법을 받은 환자군의 부작용과 반응을 및 단기 생존율을 비교하고자 하였다.

## 재료 및 방법

1985년 10월부터 1998년 5월까지, 두경부암으로 진단 받고 유도 화학요법과 방사선치료 혹은 동시 방사선-화학요법을 받은 121명의 환자들을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 대상 환자들은 기본적으로 병력, 이학적 검사, 전혈검사, 소변검사, 간기능 검사, 신기능 검사, 그리고, 단순 흉부촬영을 시행하였다. 병리조직학적 진단은 원발부위의 생검을 하였다. 그외, 병기 결정을 위해 전산화 단층촬영,

영, 뼈 주사, 및 복부 초음파 검사가 시행되었다. 병기는 개정된 AJCC 병기분류<sup>12)</sup>를 기준으로 다시 분류하였으며, 전신 수행능력은 ECOG performance scale를 사용하여 분류되었다.

대상 환자들의 특성은 Table 1과 같다. 유도 화학요법군은 97명, 동시 화학요법군은 24명이었다. 나이, 성별, 전신 수행능력, 조직학적 유형 등은 양군에서 비교적 고르게 분포하였다. 전신 수행능력은 양군에서 모든 환자들이 자각 증상이 없거나 경미한 증상만이 있는 환자이며, 조직학적으로 편평 상피세포암이 81.4%와 91.7%로 대부분을 차지하고 있었다. 원발 부위는, 유도 화학요법군은 72.2%가 비인강, 27.8%가 구인두였고, 동시 화학요법군은 비인강 50%, 구인두 50% 이었다. 병기 분포는, 비인강암의 경우 유도 화학요법군은 IIIB가 34.3%, IIIa가 27.1%, 그리고 IV가 38.6%였으며, 동시 화학요법군은 각각 50%, 33.3%, 16.7%였으며, 구인두암의 경우 유도 화학요법군은 IIIa가 3.7%, 그리고 IV가 96.3%였으며, 동시 화학요법군은 각각 50%, 50%였다(Table 2). 치료는 유도 화학요법 후 방사선치료(유도 화학요법군) 혹은 방사선치료와 동시에 화학요법(동시 화학요법군)을 시행 후 양 군에서 일부 환자는 보조 화학요법을 받기도 하였다(Table 3). 화학요법 약제는, 유도 화학요법군의 경우는 CF(cisplatin and 5-FU) 요법이 67명, CVB(cisplatin, vincristine, and bleomycin) 요법이 30명에서 시행되었고, 동시 화학요법군에서는 모두 CF 요법이 시행되었다. 약제의 용량과 투여방법은, CF 요법은 cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>을 첫째 날에 정주하고, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>을 2~6일째 날에 지속 주입하였다. CVB 요법은 cisplatin 50mg/m<sup>2</sup>과 vincristine 4mg/m<sup>2</sup>을 첫째 날에

Table 1. Patients Characteristics

	Induction CHX and RT	Concurrent CRT
Age in years		
Range	13-73	23-71
Median	51	54
Sex		
Male	77(79.4%)	19(79.2%)
Female	20(20.6%)	5(20.8%)
Host		
Ho	90(92.8%)	24(100%)
H1	7(7.2%)	0
Pathology		
Squamous	79(81.4%)	22(91.7%)
Undifferentiated	17(17.5%)	1(4.2%)
Other	1(1.0%)	1(4.2%)
Site		
Nasopharynx	70(72.2%)	12(50%)
Oropharynx	27(27.8%)	12(50%)
CHX : chemotherapy	RT : radiotherapy	
CRT : chemoradiotherapy		

**Table 2.** Stage distribution according to treatments

	Induction CHX and RT	Concurrent CRT
NPX		
II B	24 (34.3%)	6 ( 50%)
III	19 (27.1%)	4 (33.3%)
IV	27 (38.6%)	2 (16.7%)
OPX		
III	1 ( 3.7%)	6 ( 50%)
IV	26 (96.3%)	6 ( 50%)

CHX : chemotherapy  
 CRT : chemoradiotherapy  
 OPX : oropharynx  
 RT : radiotherapy  
 NPX : nasopharynx

**Table 3.** Summary of treatments

	Induction CHX and RT	Concurrent CRT
CHX		
Regimen		
CF	67	24
CVB	30	0
Cycles		
Range	1-3	1-3
Median	2	2
RT dose (Gy)		
Range	61	95
Median	73.4	69.4
Adjuvant CHX		
No. of Patients	20 (20.6%)	6 ( 25%)
Cycles		
Range	1-4	1-4
Median	2	2

CHX : chemotherapy  
 CRT : chemoradiotherapy  
 RT : radiotherapy

정주하고, bleomycin 15mg/m<sup>2</sup>을 1, 8, 15일째 날에 정주하였다. 각 화학요법은 3주 간격으로 3회 계획으로 시도되었다. 유도 화학요법군에서는 94.8% (92/97), 동시 화학요법군에서는 87.5% (21/24)가 2회 이상의 화학요법을 받았다. 방사선 치료는 양 군 모두 일일선량 1.8~2.0Gy를 주 5회 조사하였다. 방사선량은, 유도 화학요법군의 경우 61~95Gy (중앙 선량 73.4Gy), 동시 화학요법군은 69.4~75.4 Gy (중앙 선량 69.4Gy)였다. 방사선치료 후 보조 화학요법은 동일한 약제로, 유도 화학요법군은 20.6% (20/97)에서 시행되었으며, 동시 화학요법군은 25% (6/24)에서 시행되었다.

최종 반응은 치료 종료 후 1개월에 이학적 검사와 전산화 단층촬영을 근거로 평가하였다. 종양이 완전히 소실되어 각 환자에서 시행된 검사상 질병의 근거가 없다고 판단된 경우를 완전관해(CR), 50% 이상의 종괴 감소를 보인 경우를 부분관해(PR), 50% 미만의 종괴 감소 및 병소가 진행된 경우를 무반응(NR)으로 분류하였다.

**Table 4.** Response to treatments

	Induction CHX and RT	Concurrent CRT	P value
CR	64 (67.4%)	20 (83.3%)	0.09
PR	24 (25.3%)	4 (16.7%)	
NR	7 ( 7.4%)	0	

CHX : chemotherapy  
 CRT : chemoradiotherapy  
 PR : partial response  
 RT : radiotherapy  
 CR : complete response  
 NR : non-response

**Table 5.** Failure patterns according to treatments

	Induction CHX and RT	Concurrent CRT	P value
LR Alone	32 (35.2%)	5 (20.8%)	0.005
DM Alone	17 (18.7%)	1 ( 4.2%)	
LR & DM	10 (11.0%)	0	

CHX : chemotherapy  
 CRT : chemoradiotherapy  
 DM : distant metastasis  
 LR : local recurrence  
 RT : radiotherapy

환자들의 생사확인 은 외래 혹은 입원 기록을 열람하여 확인하였고, 그 외의 경우는 본적지 조화를 통해 조사하였다. 생존기간은 근치적 방사선치료 혹은 유도 화학요법이 시작된 날로부터 사망 혹은 최종 추적기간까지의 날로 하였다. 생존율은 Kaplan-Meier방법을 이용하여 계산하였고, 생존율의 차이에 대한 비교는 log-rank test를 이용하였으며, 각 군에서 최종 치료반응율은 chi-square방법으로 비교하였다. 추적기간은, 유도 화학요법군의 경우 4~161개월(평균 38개월), 동시 화학요법군은 7~35개월(평균 21.5개월)이었다.

## 결 과

유도 화학요법군에서 부분 관해가 25.3% 이었으며, 완전 관해율은 67.4% 이었다(Table 4). 동시 화학요법군에서는 부분 관해가 16.7% 이었으며, 완전 관해율은 83.3% 이었다. 관해율의 차이에 통계학적인 의의는 없었다(p=0.09).

치료 방법별 2년 전체 생존율은, 유도 화학요법군이 68%, 동시 화학요법군은 74.3%로서 양 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05, Fig. 1). 2년 무병 생존율은 각각 51%와 74%로서 동시 화학요법군에서 무병 생존기간이 연장되는 경향을 보여 주었다(p=0.05, Fig. 2). 추적기간 중 치료 실패양상은 유도 화학요법군의 경우, 추적 가능했던 91례에서, 국소 재발 단독이 32례(35.2%), 원격전이 단독이 17례(18.7%), 국소 재발 및 원격 전이가 10례(11.0%)에서 발견되었다(Table 5). 동시 화학요법군의 경우는 국소 재발이 5례(20.8%) 이었고, 원격 전이 단독이 1례(4.2%)에서 발견되었다. 동시 화학요법군에서 통계학적으로 의의있게 국소 재발율과 원격 전이율이 감소되었다(p=0.005).

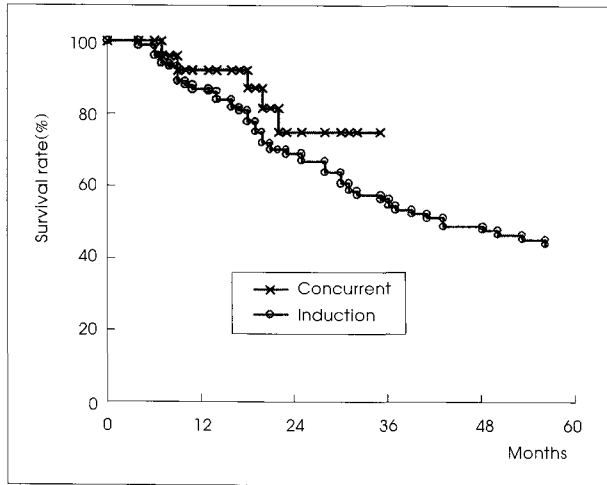


Fig. 1. Overall survival according to treatment modality (Concurrent ; concurrent chemoradiotherapy, Induction ; induction chemotherapy & radiation).

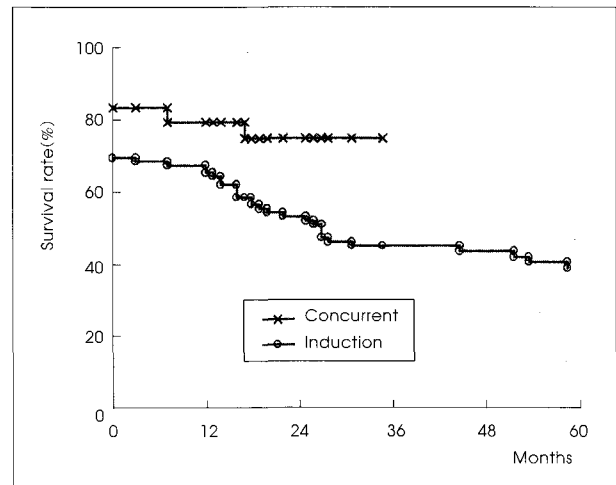


Fig. 2. Disease-free survival according to treatment modality (Concurrent ; concurrent chemoradiotherapy, Induction ; induction chemotherapy & radiation).

방사선치료 시 부작용은 중등도 이상(Grade 3~4)의 백혈구 감소가 유도 화학요법군에서는 97명 중 2명(2.1%)에 불과하였으나, 동시 화학요법군에서는 24명 중 6명(25%)으로서 통계학적으로도 유의한 차이를 보였다( $p=0.001$ ). 중등도 이상(Grade 3~4)의 점막염 역시 유도 화학요법군에서는 97명 중 9명(9.3%)에 불과하였으나, 동시 화학요법군에서는 24명 중 9명(37.5%)으로서 통계학적으로도 유의한 차이를 보였다( $p=0.002$ ).

### 고찰 및 결론

두경부암 환자에 대한 방사선과 동시 화학요법의 연구는 대부분 70년대와 80년대에 단일 약물을 사용하여 이루어졌다. 사용된 약물은 methotrexate, bleomycin, mitomycin C, hydroxyurea, fluorouracil, cisplatin 등 이었으며, 대부분의 연구가 생존율의 향상을 기여를 하지 못하였다<sup>13)</sup>. 소수의 연구에서 생존율의 향상을 보였는데, Yale University의 연구<sup>14)</sup>에서 저산소 세포 감작제 역할을 하는 mitomycin을 사용함으로써 무병 생존율의 향상을 보였고, Browman 등<sup>15)</sup>은 절제 불가능한 두경부암 환자에 대한 방사선치료 중 3일간의 fluorouracil 주사와 위약을 비교한 무작위 연구에서 무병 생존율의 향상을 보였고 전체 생존율의 향상에 도움이 되는 경향을 보였다. Fluorouracil을 사용한 연구는 최근에 발표한 결과에서도 전체 생존율이 계속해서 향상되는 것으로 보고 하였다(27개월 vs. 16개월)<sup>16)</sup>.

복합 화학요법을 사용한 방사선과의 동시 화학요법은 다수의 환자에서 심한 점막염과 독성을 보였지만 장기 생존율이 향상되는 경향을 보였다<sup>17)</sup>. Wendt 등<sup>18)</sup>은 국소 진행된 두경부암 환자 270명을 대상으로 cisplatin, 5-fluor-

ouracil, leucovorin을 사용해서 방사선치료와 병행하는 치료법을 방사선치료만 받은 환자와 비교하였다. 화학요법은 방사선치료와 동시에 시작해서 3주 간격으로 3회 치료하였고, 방사선치료는 한번에 1.8Gy를 하루에 2번 치료해서 43일 동안에 총 70.2Gy를 조사하는데 중간에 9일씩 2번의 쉬는 기간이 있었다. 결과는 동시 방사선-화학요법군에서 통계학적으로 유의하게 3도 이상의 점막염과 독성이 증가하였고, 방사선치료 기간도 통계학적으로 유의하게 길어졌으나, 3년 전체 생존율은 48%로서 방사선치료만을 받은 군의 24%에 비해 통계학적으로 유의하게 생존율이 향상되었다. Calais 등<sup>19)</sup>은 병기 III 또는 IV의 국소 진행된 구인두 환자 226명을 대상으로 통상적 분할조사로 70Gy를 조사한 군과 동일한 방사선조사와 동시에 carboplatin과 5-fluorouracil을 투여한 군을 비교하였다. 결과는 동시 방사선-화학요법군에서 통계학적으로 유의하게 3도 이상의 점막염과 독성이 증가하였으나, 3년 전체 생존율은 51%로서 방사선치료만을 받은 군의 31%에 비해 통계학적으로 유의하게 향상되었으며, 3년 무병 생존율도 42%로서 방사선치료만을 받은 군의 20%에 비해 통계학적으로 유의하게 향상되었다. Brizel 등<sup>20)</sup>은 국소 진행된 두경부암 환자 116명을 대상으로 하루에 1.25Gy를 두 번 치료하는 과분할 방사선치료를 한 군과 같은 방법의 방사선치료와 동시에 cisplatin과 fluorouracil을 투여한 군을 비교하였다. 동시 방사선-화학요법군에서 총 방사선량이 70Gy로서 방사선 단독군의 75Gy에 비해 적었으며, cisplatin의 양도 12mg/m<sup>2</sup>로서 타 연구에 비해 적었다. 이런 이유로 점막염의 빈도가 두 군에서 비슷하였다. 3년 전체 생존율은 방사선 단독치료군의 34%에 비해 동시 방사선-화학요법군이 55%로 향상되었다( $p=0.07$ ).

무작위 연구에서 유도 화학요법은 통상적인 방사선치료에 추가함으로써 생존율의 향상은 보이지 못하였으나<sup>7)</sup>, 동시 화학요법은 방사선치료에 추가함으로써 최근 다수의 연구에서 생존율의 향상을 보였다<sup>17-20)</sup>. 그러므로 유도 화학요법 후 방사선치료를 시행한 군에 비해 동시 방사선-화학요법을 시행한 군의 생존율 향상을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 CF 요법을 이용한 동시 화학요법과 유도 화학요법을 비교하였는데, 2년 전체 생존율은 유도 화학요법군이 68.0%, 동시 화학요법군은 74.3% 이었으며( $p>0.05$ ), 2년 무병 생존율은 각각 51.0%와 74.0% 이었다( $p=0.05$ ). 타 연구<sup>18-20)</sup>에 비해 생존율이 높은 것은 치료 후 추적관찰 기간이 짧았기 때문으로 생각된다. 치료에 대한 완전 관해율은 동시 화학요법군에서 83.3%로서 타 연구<sup>17)</sup>와 비슷한 정도였다. 유도 화학요법군에서보다 동시 화학요법군에서 중등도 이상의 부작용이 생겼던 환자의 비율이 더 높았다. 아직까지 심한 부작용이 생겼던 환자 수가 적어서 분석은 할 수 없었으나, 심한 부작용으로 인해 방사선치료 기간이 연장되어 가속재증식이 생겨서 종양의 국소제어율에 영향을 줄 수 있으리라고 생각된다. 그러므로 치료기간동안 충분한 영양섭취와 방사선 피부염의 철저한 관리로 세균감염의 방지에 신경을 기울여야 하며, 혈액검사를 자주 하여 이상이 있을 시 그에 따른 적절한 조치를 취할 수 있어야 하겠다.

방사선치료 후 보조 화학요법은 흔히 병합요법에서 사용되고 있으나, 그 자체의 효과는 입증된 바가 드물다. Head Neck Contracts Program의 보고<sup>21)</sup>에 의하면 원격전이의 빈도는 감소하나, 궁극적으로 생존율에는 도움이 되지 않는 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서는, 방사선치료 후 보조 화학요법이, 유도 화학요법군은 20.6%(20/97)에서 시행되었으며, 동시 화학요법군은 25.0%(6/24)에서 시행되었는데, 대상 환자 숫자가 적어 그 효과를 분석하지 못하였다.

결론적으로, 국소 진행된 두경부암에서 동시 화학요법을 시행함으로써 유도 화학요법에 비하여 중등도 이상의 독성이 증가하였으며, 치료의 반응률과 2년 무병 생존율이 향상되는 경향을 보였으나, 통계학적 의의는 없었다. 따라서, 좀 더 많은 대조군과 장기 추적관찰이 요구된다.

## References

- 1) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA : *Cancer statistics. Cancer J Clin. 1999 ; 49 : 8-31*
- 2) Pajak TF, Laramore GE, Marcial VA, et al : *Elapsed treatment days-A critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials : RTOG report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 ; 20 : 13-20*
- 3) Pinto LHJ, Canary PCV, Araujo CMM, et al : *Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stage III and IV oropharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 ; 21 : 557-562*
- 4) Schuller DE, Stein DW, Metch B : *Analysis of treatment failure patterns. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1989 ; 115 : 834-836*
- 5) Spiro JD, Spiro RH : *Carcinoma of tonsillar fossa. An update. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1989 ; 115 : 1186-1189*
- 6) Kish JA, Drelichman A, Jacobs J, et al : *Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Rep. 1982 ; 66 (3) : 471-474*
- 7) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA : *CANCER, Principles and practice of oncology. 5th ed. New York : Lippincott-Raven Pub, 1997 : 753-754*
- 8) Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, et al : *Split-course versus continuous course irradiation in the postoperative setting for squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989 ; 17 (2) : 279-285*
- 9) Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al : *A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5-fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993 ; 25 : 613-618*
- 10) Wong WW, Mick R, Haraf DJ, et al : *Time-dose relationship for local tumor control following alternate week concomitant radiation and chemotherapy of advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 ; 29 : 153-162*
- 11) Park IK, Yun SM, Kim SB, Ryu S, and Park JS : *A comparison of radiotherapy alone with induction chemotherapy-radiotherapy in inoperable head and neck cancer. J Korean Soc Ther Radiol. 1991 ; 9 : 205-213*
- 12) Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al : *AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia, PA : Lippincott CO, 1997 : 127-138*
- 13) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA : *CANCER, Principles and practice of oncology. 5th ed. New York : Lippincott-Raven Pub, 1997 : 756-758*
- 14) Haffty BG, Son YH, Papec R, et al : *Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck : Results of the Yale Mitomycin Randomized Trials. J Clin Oncol. 1997 ; 15 : 268-276*
- 15) Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al : *Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol. 1994 ; 12 : 2648-2653*
- 16) Leblanc L, Wright J, Skingley P, et al : *Update : Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. Classic Papers Current Comments. 2000 ; 4 : 625-630*

- 17) Vokes EE, Haraf DJ, Kies MS : *The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. Semin Oncol. 2000 ; 27 (suppl 8) : 34-38*
- 18) Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al : *Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst. 1996 ; 88 : 583-589*
- 19) Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al : *Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1999 ; 91 (24) : 2081-2086*
- 20) Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al : *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 1998 ; 338 (25) : 1798-1804*
- 21) Head and Neck Contracts Program : *Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma : final report of the Head and Neck Contracts Program. Cancer 1987 ; 60 : 301-311*